



ÚŘAD PRO PATENTY
A VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 124782 a

Právo k využití vynálezu přísluší státu
podle § 3 odst. 6 zák. č. 34/1957 Sb.

Patent závislý na patentu č. 110689

Přihlášeno 18. VIII. 1985 (PV 5137-85)

Vyloženo 15. IV. 1987

Vydáno 15. X. 1987

PT 30 h, 2/03

MPT A 61 k

DT 615.77

MUDr. VÁCLAV ČEPELÁK, PLZEŇ,
RNDr. PhMr. ZDEŇKA HORÁKOVÁ a RNDr. ZDENEK PÁDR,
oba PRAHA

Způsob výroby hemostatického přípravku

1

Vynález se týká dalšího zdokonalení způsobu podle patentu č. 110 689. Tento patent chrání způsob výroby hemostatického přípravku extrakcí částí plodů podzemnice olejné (*Arachis hypogaea* L.), jehož podstata spočívá v tom, že se extrahuje blanité osetí podzemnice olejné organickými, s vodou mísitelnými rozpouštědly, jako alkoholy s 1 — 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanol, popř. zředěným vodou, nebo vodou, načež se získaný extrakt zahustí odpařením rozpouštědla, s výhodou za sníženého tlaku, a odparek se zpracuje na lékovou formu pro perorální aplikaci, např. kapky nebo prášek.

Došavadní zkušenosti s preventivním podáváním tohoto přípravku u krvácivých chorob potvrdily příznivý účinek, který je obecného rázu a není zřejmě nijak specifický pro hemofilii A. Zvláště dobrých klinických výsledků bylo dosaženo u Willebrandova-Jürgensova syndromu a při funkčním gynekologickém krvácení. V pokusech *in vitro* jevil přípravek významnou antiplasmínovou účinností, což umožňuje jeho uplatnění u stavů se zvýšenou fibrinolýzou.

Širší klinické uplatnění hemostatického přípravku vyráběného způsobem podle patentu č. 110 689 naráželo však na obtíže podmíněné tím, že přípravek ve formě cel-

2

kového výtažku z blanitého osetí podzemnice olejné obsahoval vedle účinné složky ještě značné množství kondenzovaných tříslovin, které zhoršovaly jeho snášlivost v zažívacím traktu, a tím i jeho resorpci. Odstranění lipofilního podílu z výtažku vedlo zpravidla ke značnému snížení klinické účinnosti, a to i při použití organických rozpouštědel, ve kterých se sama účinná složka nerozpouští. Bylo proto třeba odtučňovat drogu ještě před vlastní extrakcí, což zvláště při sušení odtučněného osetí působilo v provozních podmínkách vážné potíže.

Přítomností kondenzovaných tříslovin v suchém extraktu značně zhoršovala rozpustnost, zvláště ve vodě, což omezovalo možnosti praktického použití přípravku pouze na formu tinktury pro perorální aplikaci s poměrně vysokým obsahem ethanolu. Aplikace i v této formě vedla však v některých případech, zejména u hemofiliků, k nekonstantním klinickým výsledkům, vysvětlitelným jednak ztíženou resorpcí účinné látky, jednak její inaktivací trávicími enzymy.

Vodný výtažek, získávaný extrakcí na Soxhletově přístroji, byl v roztoku nestálý a po krátké době nepoživatelný. Stabilitu vodného roztoku extraktů se nedařilo zlep-

Šit ani přidáním ethanolu ani přidáním konzervačních činidel.

Dalšími pokusy bylo zjištěno, že způsob výroby hemostatického přípravku podle základního patentu č. 110 689 lze dále zdokonalit. Toto zdokonalení, které tvoří předmět tohoto vynálezu, spočívá v tom, že se z vodného roztoku nebo ethanolického, vodou zředěného extraktu odstraňují balastní látky barevné a kondenzované třísloviny, načež se vyčištěný extrakt odpaří do sucha, s výhodou za sníženého tlaku nebo v rozprašovací sušárně.

Z extraktu lze odstraňovat balastní barevné látky a kondenzované třísloviny jednak extrakcí alkanolem se 4 — 6 atomy uhlíku, s výhodou butanolem, jednak sedimentací při teplotě nejvýše 10 °C.

Způsob podle vynálezu byl vypracován na základě pokusů s ethanolickými extrakty, jež vedly k závěru, že klinická účinnost je závislá na podílu složky rozpustné ve vodě. Tato složka byla izolována z odparku ethanolického extraktu odtučněného osemení vedle složky rozpustné v butanolu. Složka rozpustná ve vodě byla klinicky plně účinná v podstatně nižších dávkách než původní celkový výtazek. Složka nerozpustná ve vodě byla i ve zvýšených dávkách jen slabě účinná nebo vůbec neúčinná.

Získání suchého extraktu rozpustného ve vodě umožnilo další výzkum klinických aplikací forem. Odstranění větší části barevné tříslovinové frakce značně zlepšilo snášenlivost přípravku a odstranilo nepříjemnou, silně adstringentní chuť. Odpadla nutnost podávat přípravěk ve formě tinktury s poměrně vysokým obsahem ethanolu. Dále bylo zjištěno, že frakce rozpustná ve vodě působí i po perlinguální vstřebání a že její účinnost se dokonce zvyšuje po okyselení dutiny ústní kyselinou askorbovou nebo citrónovou, pravděpodobně díky inaktivaci protéz kyselým prostředím.

Účinná látka je rozpustná v kakaovém másle a vstřebává se rektální i vaginální sliznicí. S výhodou lze tak využít její zvýšené místní koncentrace při některých orgánových krváceních.

Farmakologické zkoušení frakce rozpustné ve vodě prokázalo in vitro antiproteázový účinek, spočívající pravděpodobně v nesoutěživé inhibici proteolytických enzymů. Inhibiční účinek byl zjištěn nejen vůči plasminu, nýbrž i vůči kalikreinu. Antipermeabilní a cévy zpevňující účinek se tedy může uplatnit nejen při vlastním hemostáze, ale i v protizánětlivém a místně protiedematosním působení včetně vstřebávání krevních výronů, čemuž odpovídá klinická zkušenost, např. u hemofilických krvácení. Frakce rozpustná ve vodě má dále schopnost kontrahovat hladké svalstvo, takže se hemostáze může uplatnit i přímým vasokonstrikčním nebo uterotonickým působením.

Klinické hodnocení frakce rozpustné ve vodě potvrdilo hemostatickou účinnost u

krvácivých chorob, u hemofilie A i B, Willebrand-Jürgensova syndromu, dále u izolovaných orgánových krvácení, funkční metroragie, colitis ulcerosa a krvácejících hemoroidů. Bylo sledováno nejen celkové působení při perlinguální aplikaci přípravku ve formě linguet s kyselinou askorbovou, kyselých bonbónů nebo žvýkací gumy, nýbrž i možnosti zvýšené lokální koncentrace účinné složky v postižených orgánech aplikací ve formě vodných mikroklysmat, rektálních čípků a vaginálních globulů.

Hemostatický přípravek podle zdokonaleného vynálezu je při perlinguální aplikaci klinicky dobře účinný v celkové denní dávce 1,5 g, výhodně rozdělené alespoň do šesti jednotlivých dávek. Podle potřeby je možno denní dávku zvýšit až na dvojnásobek. Při rektální nebo vaginální aplikaci stačí ke zvládnutí lokalizace krvácení příslušného orgánu zpravidla nižší celková dávka přípravku. Při rektální aplikaci nebývá obvykle jednotlivá dávka vyšší než 250 mg s ohledem na možnost přímého konstrikčního účinku na hladké svalstvo střeva. Při vaginální aplikaci může být naopak přímý uterotonický účinek terapeuticky výhodný.

Ve vhodných případech lze jednotlivé aplikací formy přípravku kombinovat se zřetelem k účelnosti nebo vhodnosti celkového působení se současně místně zvýšenou koncentrací účinné látky.

Příklady provedení

Příklad 1

Extrakt získaný z blanitého osemení podzemnice olejné podle příkladu provedení patentu č. 110 689, s obsahem sušiny 30 — 40 %, se zředí nejméně pětinašobným objemem destilované vody, načež se opakovaně protřepává butanolem, do kterého přecházejí barevné balasty. Vodný extrakt s účinnou substancí se zahustí při nízké teplotě a tlaku stopy butanolu se odstraní opakovaným zahušťováním po přidání vody a nakonec se odpařením do sucha získá čistý přípravek.

Příklad 2

Do 120 litrů vody se suspenduje 10 kg odtučněného osemení podzemnice olejné a extrahuje se za varu 1 hodinu. Po hrubé filtraci plachetkou se extrahuje podruhé, opět 120 litry vody za varu 1 hodinu, a opět se filtruje plachetkou. Spojené filtráty se pokud možno za tepla zfiltrují přes papír nebo se odstředí. Získaný čistý extrakt se zahustí přibližně na 1/10 původního objemu a ponechá přes noc v chladnici při teplotě nejvýše 5 °C. Opatrnou dekantací se oddělí vrchní roztok od usazené sraženiny neúčinných balastů a vakuovou destilací nebo v rozprašovací sušárně se zbaví vody. Získá se čistý přípravek stejných vlastností jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT PATENTU

1. Způsob výroby hemostatického přípravku podle základního patentu č. 110 689, vyznačující se tím, že se z vodného nebo ethanolického, vodou zředěného extraktu odstraňují balastní barevné látky a kondenzované třísloviny, načež se vyčištěný extrakt odpaří do sucha, s výhodou za sníženého tlaku nebo v rozprašovací sušárně.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se

tím, že se balastní barevné látky a kondenzované třísloviny odstraňují extrakcí alkanolem se 4 — 6 atomy uhlíku, s výhodou butanolem.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se balastní barevné látky a kondenzované třísloviny odstraňují sedimentací při teplotě nejvýše 10 °C.

This Page Blank (34/34)